



<b>(51) 国際特許分類7</b> C08F 8/00, 26/02, A61K 31/785, 9/28, 47/30	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/22008</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年4月20日(20.04.00)																						
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/05596  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年10月12日(12.10.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/289031 1998年10月12日(12.10.98) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 松田勝也(MATSUDA, Katsuya)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 窪田隆二(KUBOTA, Ryuji)[JP/JP] 〒171-8545 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 高田則幸(TAKADA, Noriyuki)[JP/JP] 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Sizuoka, (JP)	<b>(74) 代理人</b> 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書																							
<b>(54)Title: POLYMER COMBINING WITH PHOSPHORIC ACID AND PREPARATION CONTAINING THE SAME</b> <b>(54)発明の名称</b> リン酸結合性ポリマー及びそれを使用した製剤  <b>(57) Abstract</b> A polymer combining with phosphoric acid which has a true specific gravity of 1.18 to 1.24; a tablet containing particles of a polymer combining with phosphoric acid which have an average particle diameter of 400 $\mu$ m or smaller, 90 % or more of which are accounted for by 500- $\mu$ m or smaller particles, and which have a true specific gravity of 1.18 to 1.24 and a water content of 1 to 14 %, and optionally further containing crystalline cellulose and/or lowly substituted hydroxypropylcellulose; and a process for producing the tablet. The polymer, when used alone or optionally in combination with a specific additive, can provide an excellent preparation which has a high hardness, a high main-drug content, and the excellent ability to combine with phosphoric acid, rapidly disintegrates in an acidic to neutral region without being considerably affected by stirring strength, and can reduce the internal motion of the digestive tract and diminish bioavailability fluctuations caused by pH fluctuations. <div data-bbox="662 1245 1317 1709"><table border="1"><caption>Data points estimated from the graph</caption><thead><tr><th>時間 (分) (B)</th><th>残存リン酸率 (A)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>1</td><td>0.9</td></tr><tr><td>2</td><td>0.6</td></tr><tr><td>3</td><td>0.25</td></tr><tr><td>4</td><td>0.1</td></tr><tr><td>5</td><td>0.05</td></tr><tr><td>10</td><td>0.02</td></tr><tr><td>15</td><td>0.01</td></tr><tr><td>20</td><td>0.01</td></tr><tr><td>30</td><td>0.01</td></tr></tbody></table></div> <p>A ... PROPORTION OF RESIDUAL PHOSPHORIC ACID B ... TIME (min)</p>			時間 (分) (B)	残存リン酸率 (A)	0	1.0	1	0.9	2	0.6	3	0.25	4	0.1	5	0.05	10	0.02	15	0.01	20	0.01	30	0.01
時間 (分) (B)	残存リン酸率 (A)																							
0	1.0																							
1	0.9																							
2	0.6																							
3	0.25																							
4	0.1																							
5	0.05																							
10	0.02																							
15	0.01																							
20	0.01																							
30	0.01																							

真比重 1.18 ~ 1.24 のリン酸結合性ポリマー、及び平均粒径が 400  $\mu$ m 以下であり、かつ粒径 500  $\mu$ m 以下の割合が 90 % 以上であり、さらに真比重 1.18 ~ 1.24 であり、水分含有量が 1 ~ 14 % であるリン酸結合性ポリマーを単独で、又は必要に応じて結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤、及びその錠剤の製造方法を開示している。

本発明のリン酸結合性ポリマーは、単独で又は必要に応じて特定の添加物と併用することにより、硬度が高く、主薬含有率が高く、リン酸結合能に優れ、酸性から中性領域での攪拌強度の影響を受けにくい速やかな崩壊性を示すものであり、消化管内運動、pH によるバイオアベイラビリティーの変動を低くすることができる優れた製剤を提供できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明 細 書

## リン酸結合性ポリマー及びそれを使用した製剤

## (技術分野)

- 5 本発明はリン酸結合性ポリマー及びそれを含有する錠剤並びにその錠剤の製造方法に関する。

## (背景技術)

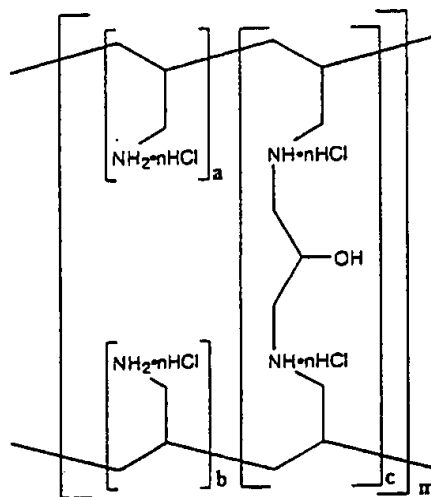
- リン酸結合性ポリマーはリン酸吸着能を有した非吸収性ポリマーであり、慢性腎不全等の腎機能の低下による高リン血症の治療薬として有用である。リン酸結合性ポリマーは例えば、米国特許第 5 4 9 6 5 4 5 号公報（特表平 9 - 5 0 4 7 8 2 号公報）に記載されているようなポリアリルアミンをエピクロルヒドリン等の架橋剤で架橋した架橋重合体で、一級アミンおよび二級アミンからなるポリカチオン性高分子化合物として知られている公知化合物である。

- 高リン血症の治療薬としてのリン酸結合性ポリマー製剤は、例えば上記米国特許には結晶セルロースを含む種々の添加剤を加えて錠剤にすることができると記載されているが、当該公報には具体的に製造された例は示されておらず、また本発明者らが実際に該公報に記載された方法により得られたリン酸結合性ポリマーに種々の添加剤を加えて、通常の方法で錠剤化することを試みたが、うまく錠剤化できなかった。

- 20 さらに経口吸着剤として知られているポリスチレンスルホン酸カルシウム製剤 [カリメート（登録商標）、日研化学株式会社製]、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム製剤 [ケイキサレート（登録商標）、鳥居薬品株式会社製]、吸着炭製剤 [クレメジン（登録商標）、呉羽化学株式会社製]、コレスチラミン製剤 [クエストラン（登録商標）、プリストール・マイヤーズ・スクイブ社製]、沈降炭酸カルシウム製剤（恵美須薬品株式会社製）等の剤型は原末、散剤または粉末を充填したカプセル剤であり、錠剤化された例は見当たらない。

## (発明の開示)

本発明のリン酸結合性ポリマーは、好ましくは、式



〔式中、 $(a + b) : c$  のモル比が  $4.5 : 1 \sim 2 : 1$  であり、 $m$  は整数を表す〕で表わされ、かつ  $1.18 \sim 1.24$  の真比重を有するものである。

本発明の錠剤は、真比重が  $1.18 \sim 1.24$ 、好ましくは  $1.20 \sim 1.22$  であるリン酸結合性ポリマーを粉砕して得られる、平均粒径が  $400 \mu\text{m}$  以下であり、粒径  $500 \mu\text{m}$  以下の割合が  $90\%$  以上であり、かつ水分含有量が  $1 \sim 14\%$  であるリン酸結合性ポリマーと、必要に応じて結晶セルロースおよび／または低置換度ヒキシプロピルセルロースとを含有する錠剤であり、十分な錠剤硬度と速やかな崩壊分散性およびリン酸結合性を示すリン酸結合性ポリマー含有錠剤である。

さらに、本発明は、上記リン酸結合性ポリマーに、必要に応じて結晶セルロースおよび／または低置換度ヒキシプロピルセルロースを配合して、圧縮成形することから成るリン酸結合性ポリマー含有錠剤の製造方法に関する。

リン酸結合性ポリマーは経口投与により食物中のリンを吸着し、体外に糞便とともに排泄されることでリンの消化管からの吸収を低下させて血中リン濃度を抑制する作用を有し、1回の服用量が  $1 \sim 2 \text{ g}$  と比較的多い。さらにリン酸結合性ポリマーは水と反応して速やかに膨潤する性質を有するため、そのままでは服用しがたい。また、これまでのリン酸結合性ポリマーは添加剤を使用することなく錠剤を成形した場合、錠剤の硬度が不十分であるため、相当量の結晶セルロース及び／又は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを配合することが必須の要件

であった。

高リン血症治療薬であるリン酸結合性ポリマーの投与対象である透析患者は水分摂取量が制限されることが多く、その製剤については少量の水で服用可能な剤型が望まれている。有望な剤型としては加圧圧縮により小型化がはかれる錠剤、

- 5 好ましくは口中での崩壊防止がはかれ、服用性に優れたコーティング錠剤が挙げられる。しかしながら、リン酸結合性ポリマーは単独での加圧圧縮による錠剤硬度が低く、そのままでは錠剤での製剤化はできなかった。さらにリン酸結合性ポリマーは吸湿・膨潤性の高い物性を有することから製剤化に際しては、水あるいはアルコールなどを含む結合剤溶液を加えて湿式造粒、乾燥を行う製法を用いることはできなかった。

これらの課題を解決するためには、粉末状のリン酸結合性ポリマーに成形性の優れた粉末状の添加剤を配合して加圧圧縮を行う製法が望まれ、加圧圧縮に伴う崩壊性、分散性の変化に留意して設計する必要があり、さらに1回服用量が多いことから主薬含有率の高い製剤として設計する必要があった。

- 15 本発明者らは米国特許第5496545号公報に記載されている種々の添加剤を用いてリン酸結合性ポリマーの錠剤化について検討したが、十分な硬度と速やかな崩壊分散性およびリン酸結合性を示す優れたリン酸結合性ポリマー含有錠剤を製造することはできなかった。

- 20 そこで、本発明者らはこれらの課題を解消すべく、鋭意研究を重ねた結果、リン酸結合性ポリマー自体が特定の性質をもつ場合であって、添加剤を加えることなく、実質上リン酸結合性ポリマーのみから成る、十分な硬度を有し、酸性～中性領域で速やかな崩壊分散性およびリン酸結合性を示すリン酸結合性ポリマー錠剤ができることを見出し、本発明を完成した。

(図面の簡単な説明)

- 25 図1は、実施例3におけるリン酸結合性ポリマー製剤の崩壊特性（崩壊試験器のストローク数と錠剤硬度との関係）を示したグラフである。

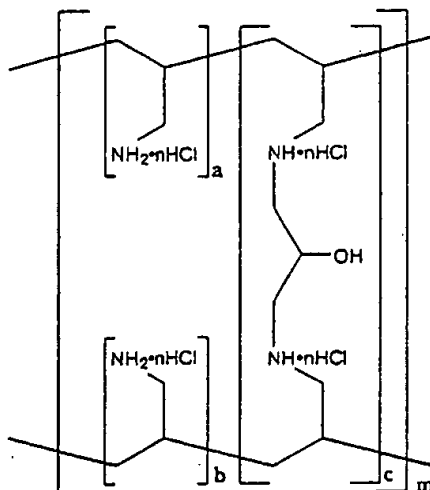
図2は、実施例4におけるリン酸結合性ポリマー製剤のリン酸結合プロファイルを示したグラフである。

(発明の実施の形態)

発明者等は、真比重が1.18～1.24、好ましくは、1.20～1.22であり、平均粒径が400 $\mu$ m以下、好ましくは250 $\mu$ m以下であり、かつ粒径500 $\mu$ m以下の割合が90%以上、好ましくは粒径300 $\mu$ m以下の割合が90%以上であり、さらに水分含有量が1～14%であるリン酸結合性ポリマーを単独で、又は必要に応じて、特定の添加剤である結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤が優れた特性を有することを見出し、本発明を完成した。尚、ここでいう真比重とは、真比重測定装置（アキュピック1330型、島津製作所）で測定して得られる値である。

本発明で使用するリン酸結合性ポリマーは、例えば米国特許第5496545号公報（特表平9-564782号公報）に記載された方法に準じた方法により製造できる。すなわち、同公報記載のポリマーを所定の架橋剤で架橋する際の溶媒として、同公報記載の水に代えて、水とアセトニトリルとの混合溶媒を使用することにより、所定の真比重を有するリン酸結合性ポリマーを得ることができる。上記混合媒体における水とアセトニトリルとの容量混合比は通常、10：90～90：10、好ましくは40：60～60：40である。

得られた乾燥リン酸結合性ポリマーを平均粒径が400 $\mu$ m以下、好ましくは250 $\mu$ m以下で、かつ粒径500 $\mu$ m以下の割合が90%以上、好ましくは粒径300 $\mu$ m以下の割合が90%以上となるように粉碎し、さらに水分を調節して、水分含有量が1～14%となるように調整する。リン酸結合性ポリマーの中でも、ポリアリルアミンにエピクロルヒドリンを作用させ、架橋して得られるポリマーは特に好適に本発明に使用できる。このポリマーは下記の式



- 5    【式中、 $(a + b) : c$  のモル比が  $45 : 1 \sim 2 : 1$ 、好ましくは  $20 : 1 \sim 4 : 1$ 、更に好ましくは約  $10 : 1 \sim 8 : 1$ 、最も好ましくは約  $9 : 1$  であり、 $m$  は整数を表す】で表される。

本発明のリン酸結合性ポリマーは架橋されたポリマーであるから、上記  $m$  は架橋され延長しているポリマーの網目状構造を示す大きな整数であり、理論上の最大数は  $1 \times 10^{17}$  である。このポリマーは網目状に架橋されているから、ポリマーを粉砕した粒子は実質上 1 つの分子であり、したがって、分子量は個々のポリマー粒子の重量に相当する。

ここでリン酸結合性ポリマーの真比重が 1.24 を越える場合、単独で圧縮成形しても十分な硬度が得られない。また、真比重が 1.18 未満のものは工業化に適さない。平均粒径が  $400 \mu\text{m}$  より大きくなると錠剤化に必要な十分な硬度が得られず好ましくない。さらに水分含有量が 1% 未満の場合は、錠剤化に必要な十分な硬度が得られず、錠剤表面が摩損し易くなり、また水分含有量が 14% 以上になると硬度は十分に得られるものの錠剤化した場合、塑性変形性を示すようになり製剤として適さなくなる。服用性のより優れた錠剤にするためには錠剤硬度計で 6 KP 以上を示す硬度及び摩損度試験（100 回転）での重量減少率が 1% 以下を示す表面強度を錠剤に付与する必要がある、かつ塑性変形性を示さない錠剤にするためには水分含有量が 1～14% の範囲のものが挙げられる。ここでいう水分含有量 1～14% とは、105℃、16 時間の乾燥減量値として 1～

1 4 %であることを意味し、好ましくは乾燥減量値として2 ~ 1 4 %がよい。なお、粉碎の過程でリン酸結合性ポリマー自体が吸湿し、水分含有量が1 ~ 1 4 %になる場合は特に水分調節を行う必要はなく、そのまま本発明の錠剤に使用できる。

- 5      ここで、リン酸結合性ポリマーの粉碎に用いられる装置は5 0 0  $\mu$ m以下の粒径および上記のような平均粒径が得られる機種、例えば衝撃式粉碎机であれば特に制限はない。

- また水分調整は、塩化ナトリウム飽和塩水溶液（2 5℃、相対湿度7 5 . 3 %）塩化カルシウム飽和塩水溶液（2 5℃、相対湿度8 4 . 3 %）、硝酸マグネシウム飽和塩水溶液（2 5℃、相対湿度5 2 . 8 %）等の調湿剤を用いたり、空気  
10      中で自然吸湿させることにより行える。またリン酸結合性ポリマー製造の際の乾燥工程を水分含有量が1 ~ 1 4 %の範囲となるように行うことにより所望の水分含有量のリン酸結合性ポリマーを得ることもできる。

- 本発明で用いることができる結晶セルロースは、特に限定されるものではない  
15      が、1 0 5℃、3時間の乾燥減量値として7 %以下のものが使用でき、好ましくは旭化成工業株式会社製のアビセル（登録商標）PH 1 0 1、PH 1 0 2、PH 3 0 1、PH 3 0 2、セオラス（登録商標）KG - 8 0 1等の市販品を単独または混合して用いることができる。

- また本発明で用いることができる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの低  
20      置換度とは、ヒドロキシプロポキシル基（-OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH）置換度が5 . 0 ~ 1 6 . 0 重量%のもののことであり、このような低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えば信越化学株式会社製のLH - 1 1、LH - 2 1またはLH - 3 1等の市販品を単独または混合して用いることが好ましい。

- 本発明では、必要に応じてリン酸結合性ポリマー錠剤に添加する結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの量は経口剤としての  
25      リン酸結合性ポリマー服用量と製剤の服用性を加味して任意に設定することができるが、例えば、好ましい態様としては、平均粒径が2 5 0  $\mu$ m以下であり、かつ粒径3 0 0  $\mu$ m以下の割合が9 0 %以上であり、さらに水分含有量が1 ~ 1 4 %であるリン酸結合性ポリマーの重量に対して、結晶セルロースまたは低置換度

ヒドロキシプロピルセルロースが10重量%以上、好ましくは30重量%以上がよい。結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの両方を添加する場合は、両方の合計の添加量が、10重量%以上、好ましくは30重量%以上がよい。また製剤の服用性等を考えた場合、結晶セルロースおよび／または  
5 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの添加量の上限は50重量%～200重量%の範囲内がよい。

さらにリン酸結合性ポリマー、結晶セルロースまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは摩擦性の高い性質を有するため連続的に打錠を行う場合には、杵のきしみによる打錠機への負荷を軽減するために硬化油を添加するとよく、そ  
10 のような硬化油としては例えばフロイント産業株式会社製ラブリワックス（登録商標）等の市販品を用いることができる。

本発明のリン酸結合性ポリマー錠剤の製造は、結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに加えて、乳糖、白糖、マンニトール等の賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール等の滑沢剤、そ  
15 その他の慣用の添加剤、香料、着色料等を適宜添加して、リン酸結合性ポリマーと共に混合、打錠して行うことができる。

また本発明のリン酸結合性ポリマー錠剤はさらに、その表面にフィルムコーティングを施したフィルム錠とすることができる。フィルムコーティングには、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸共重合ポリマー等の水溶性フィルム基剤を用いることができる。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースを好  
20 ましく使用することができる。

以下に製造例及び実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

#### 〔製造例1〕

25 水／アセトニトリル（約50：50w/w）混合溶媒中でポリアリルアミンに架橋剤としてエピクロルヒドリンを加えて架橋重合反応を行い、一級アミン（81.2mol%）及び二級アミン（18.8mol%）の約40%において塩酸塩を形成しているポリカチオン性リン酸結合性ポリマーを真空乾燥し、乾燥末を得た。リン酸結合性ポリマー乾燥末を衝撃式粉碎機を用いて粉碎し、水分を含有

したリン酸結合性ポリマー（真比重 1.209～1.211、水分 2.1～2.5%、粒径 300  $\mu$ m 以下の割合 99.0～99.6%）を得た。

### 〔製造例 2〕

水中でポリアリルアミンに架橋剤としてエピクロルヒドリンを加えて架橋重合  
5 反応を行い、一級アミン（81.2mol%）及び二級アミン（18.8mol%）の約 40% において塩酸塩を形成しているポリカチオン性リン酸結合性ポリマーを通気乾燥し、乾燥末を得た。リン酸結合性ポリマー乾燥末を衝撃式粉碎機を用いて粉碎し、水分を含有したリン酸結合性ポリマー（真比重 1.253、水分 3.6～3.8%、粒径 300  $\mu$ m 以下の割合 99.3～99.7%）を得た。

### 10 〔実施例 1〕

製造例 1（真比重 1.209～1.211）及び製造例 2（真比重 1.253）  
3）のそれぞれの水分を含有したリン酸結合性ポリマーを錠剤径  $\phi$  10mm、錠剤重量 300mg/錠、成型圧 500kg～1750kg の条件で静圧成型して錠剤を得た。得られた錠剤の硬度を硬度計（ファーマテスト）で測定した結果を  
15 表 1 に示す。

【表 1】

	製 造 例 1			製 造 例 2	
真 比 重	1.209	1.211	1.211	1.253	1.253
水 分	2.5%	2.1%	2.1%	3.6%	3.8%
300 $\mu$ m 以下の割合	99.0%	99.6%	99.3%	99.7%	99.3%
成 型 圧 : 500kg	2.1KP	4.7KP	2.0KP	0.5KP	0.8KP
750kg	5.1KP	9.2KP	4.0KP	0.8KP	1.5KP
1000kg	10.8KP	11.6KP	8.5KP	1.3KP	2.5KP
1250kg	13.1KP	19.0KP	11.2KP	2.2KP	3.5KP
1500kg	19.5KP	20.0KP	13.8KP	2.6KP	4.6KP
1750kg	23.9KP	24.3KP	15.5KP	3.6KP	5.6KP

表 1 から真比重 1.253 のリン酸結合性ポリマーを単独で成型した錠剤はいずれの成型圧でも十分な硬度（6KP 以上）が得られなかったが、真比重 1.2

0.9～1.211のリン酸結合性ポリマーを用いた場合には成形圧1000kg以上で十分な硬度が得られた。

### 〔実施例2〕

製造例1の水分を含有したリン酸結合性ポリマー（真比重1.209）200mgに対して添加剤として結晶セルロース（アピセルPH101 旭化成）を100mgの割合で混合し、錠剤径φ10mm、錠剤重量300mg/錠、成型圧500kg、750kg、1000kgの条件で静圧成型して錠剤を得た。

得られた錠剤の硬度を硬度計で測定した結果及び成形圧750kgの錠剤について崩壊試験器（富山産業）で測定した結果（試験液：水）を表2に示す。

【表2】

	錠剤硬度	崩壊時間
成型圧：500kg	5.7KP	20秒
750kg	9.0KP	
1000kg	13.6KP	

10 表2からリン酸結合性ポリマーに結晶セルロースを添加した場合は、成型圧750kg以上の条件で、錠剤硬度が6KP以上であり速やかな崩壊性を示す製剤が得られた。

### 〔実施例3〕

製造例1の水分を含有したリン酸結合性ポリマー（真比重1.209）767.7gに対して、結晶セルロース349.5g、硬化油（ラブリワックス101フロイント）5.6g、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（日東化成）2.2gの割合で配合した。得られた配合末を単発打錠機（N-30型 岡田精工）を用いて錠剤径φ10.5mm、錠剤重量375mg/錠、成型圧1750kgの条件で打錠し、リン酸結合性ポリマー乾燥物として約250mgを含有する錠剤（素錠）を得た。

得られた錠剤を硬度計（コンテスター）で測定した結果、10.9KPの錠剤

硬度を示し、崩壊時間（試験液：水）は67秒であった。

さらにリン酸結合性ポリマー250mg含有製剤（素錠）に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（HPMC TC-5-RW、信越化学）8.25mg、ポリエチレングリコール6000（日本油脂）1.26mg、酸化チタン（A-100 石原産業）1.8mg、タルク0.69mgの組成からなるフィルム処方ではコーティング機（ドリアコーターDRC-500型 パウレック）を用いて製剤（フィルム錠）を得た。

得られたフィルム錠について崩壊試験器を用いて毎分1～30ストローク、試験液2種（pH1.2：日本薬局方第1液、水）について試験を実施した。測定結果を図1に示す。

図1からリン酸結合性ポリマー製剤は酸性～中性領域で攪拌強度（ストローク）の影響を受けずに速やかな崩壊性を示した。

#### 〔実施例4〕

実施例3で製造したリン酸結合性ポリマー250mgを含有する製剤（フィルム錠）4錠について、薬効を想定した評価法として塩化ナトリウム4.7g、N,N-ビス（2-ヒドロキシエチル）-2-アミノエタンスルホン酸21.3g、リン酸二水素カリウム0.544gを水に溶解し、pHを7に合わせて37℃に加熱した試験液200mlを用いて、パドル回転数100rpmの条件でリン酸結合能を測定した。リン酸結合能は錠剤が崩壊し、リン酸結合性ポリマーの分散、リン酸吸着による経時的な試験液中のリン酸残存濃度について試験液の初期値を1、吸着終了時を0とした測定結果を図2に示す。

図2からリン酸結合性ポリマー製剤は速やかなリン酸結合能を示した。

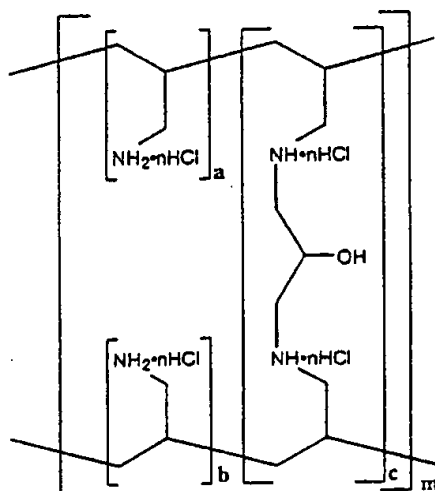
（産業上の利用可能性）

本発明のリン酸結合性ポリマー錠剤は単独で製剤可能であるか、または添加剤を配合した場合であっても、錠剤の硬度が高く、主薬含有率が高く、リン酸結合能に優れ、酸性から中性領域での攪拌強度の影響を受けにくい速やかな崩壊性を示すものであり、消化管内運動、pHによるバイオアベイラビリティの変動を低くすることができる優れた製剤である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記の式

【化1】



〔式中、 $(a + b) : c$  のモル比が  $4.5 : 1 \sim 2 : 1$  であり、 $m$  は整数を表す〕  
 で表わされ、かつ  $1.18 \sim 1.24$  の真比重を有するリン酸結合性ポリマー。

- 5     2. 前記真比重が  $1.20 \sim 1.22$  である請求項1記載のリン酸結合性ポリマー。

3. 上記  $(a + b) : c$  のモル比が  $2.0 : 1 \sim 4 : 1$  である請求項1記載のリン酸結合性ポリマー。

4. 平均粒径が  $400 \mu\text{m}$  以下であり、かつ粒径  $500 \mu\text{m}$  以下の割合が  $90\%$  以上であり、真比重が  $1.18 \sim 1.24$  であり、さらに水分含有量が  $1 \sim 14\%$  であるリン酸結合性ポリマーから成る錠剤。

5. 真比重が  $1.20 \sim 1.22$  である請求項4記載の錠剤。

6. 前記リン酸結合性ポリマーの平均粒径が  $250 \mu\text{m}$  以下であり、かつ粒径  $300 \mu\text{m}$  以下の割合が  $90\%$  以上である請求項4、5又は6記載の錠剤。

- 15     7. 更に、結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する請求項1～6のいずれかの項記載のリン酸結合性ポリマー錠剤。

8. 結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、リン酸結合性ポリマーの重量に対して、 $10\text{重量}\%$  以上である請求項

7 記載の錠剤。

9. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基置換度が5.0～16.0重量%である請求項7又は8記載の錠剤。

10. リン酸結合性ポリマーが米国特許第5496545号公報に記載された  
5 ポリマーである請求項4～9のいずれかに記載の錠剤。

11. リン酸結合性ポリマーがポリアリルアミンにエピクロルヒドリンを水とアセトニトリルとの混合溶媒中で作用させ、架橋して得られるポリマーである請求項3～9のいずれかに記載の錠剤。

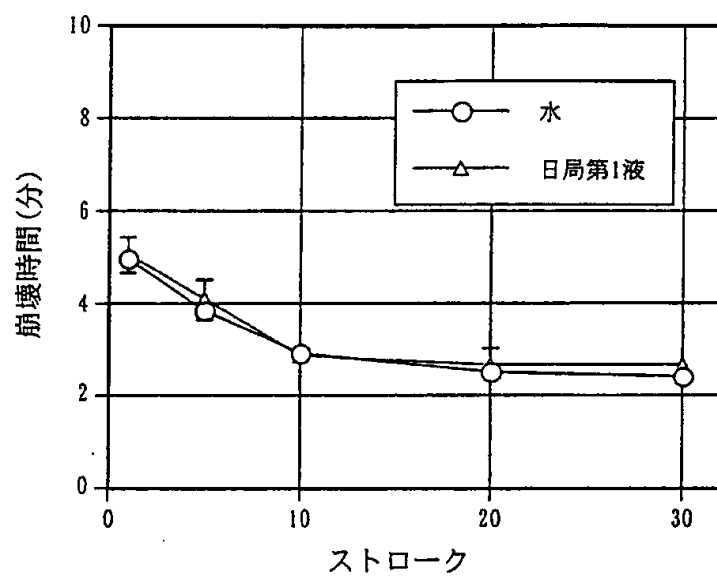
12. さらに硬化油を含有した請求項4～11のいずれかに記載の錠剤。

10 13. さらに錠剤表面を水溶性フィルム基剤によりコーティングを施した請求項4～12のいずれかに記載の錠剤。

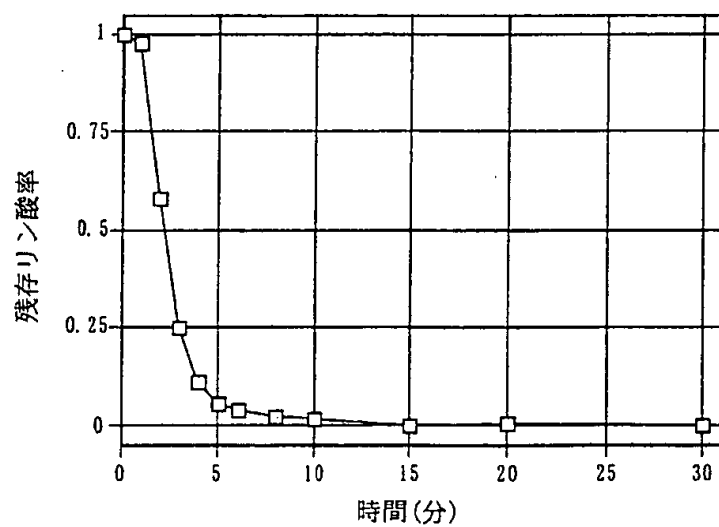
14. ポリアリルアミン又はこれを架橋して得られる、真比重1.18～1.24を有するリン酸結合性ポリマーを、平均粒径が400 $\mu$ m以下であり、かつ粒径500 $\mu$ m以下の割合が90%以上となるように粉碎し、水分含量1～14  
15 %に調湿し、結晶性セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを配合し、打錠することから成るリン酸結合性ポリマー錠剤の製造方法。

15. 前記リン酸結合性ポリマーを、平均粒径が250 $\mu$ m以下であり、かつ粒径300 $\mu$ m以下の割合が90%以上となるように粉碎することを特徴とする請求項14記載の製造方法。

【図 1】



【図 2】



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05596

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C08F8/00, C08F26/02, A61K31/785, A61K9/28, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C08F8/00, C08F26/02, A61K31/785, A61K9/28, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5496545, A (GelTex Pharmaceuticals, Inc.), 05 May, 1996 (05.05.96), Claims, claims 6-8; column 8, lines 15-33; column 17, lines 28-47 & EP, 716606, A1 & JP, 9-504782, A & WO, 95/05184, A2	1-9, 11-15
X	WO, 95/34585, A1 (GelTex Pharmaceuticals, Inc.), 21 December, 1995 (21.12.95), Claims, Claims 1 to 4; example, A.3., example, A.4. & EP, 764174, A1 & JP, 10-501842, A	1-9, 11-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 December, 1999 (24.12.99)

Date of mailing of the international search report  
11 January, 2000 (11.01.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05596

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 10  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Since the technical features of the invention are described by citing an US patent, the subject matter of the claim is considered to be unclear.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C08F8/00, C08F26/02, A61K31/785, A61K9/28, A61K47/30		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C08F8/00, C08F26/02, A61K31/785, A61K9/28, A61K47/30		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 5496545, A (GelTex Pharmaceuticals, Inc.), 5. 5月. 1996 (05. 05. 96), 特許請求の範囲請求項 6-8, 第8欄第15行-第33行, 第17欄第28行-第47行 & EP, 716606, A1 & JP, 9-504782, A & WO, 95/05184, A2	1-9 11-15
X	WO, 95/34585, A1 (GelTex Pharmaceuticals, Inc.) , 21. 12. 1995 (21. 12. 95), 特許請求の範 囲請求項1-4, 実施例A. 3., 実施例A. 4. & EP, 764174, A1 & JP, 10-501842, A	1-9 11-15
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	24. 12. 99	国際調査報告の発送日 11.01.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐藤 邦彦 電話番号 03-3581-1101 内線 6827	4 J 8215

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 10 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
発明の技術的特徴が、米国特許の引用により記載されており、請求の範囲が明確ではない。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。